

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.02.001

专家讲座

新生儿感染性休克的诊治进展

曹云

(复旦大学附属儿科医院新生儿科, 上海 201102)

感染是导致新生儿死亡的重要原因。新生儿严重感染可以感染性休克起病或进行性加重发展为感染性休克, 在起病开始即可表现为心血管功能不全, 需要液体复苏或血管活性药物治疗。如感染进程不能终止, 则发展为多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 甚至死亡。由于新生儿出生时经历从胎儿到新生儿的循环过渡, 且各器官系统发育不成熟, 新生儿发生感染性休克时血流动力学变化尚未完全明确, 临床治疗主要为经验性治疗或参考儿童治疗方法。随着对新生儿期各器官系统发育生理学特点的认识, 以及近年来多普勒超声心动图在新生儿的应用进展, 对新生儿感染性休克的诊治有了新的认识, 本文对其相关进展进行综述。

1 新生儿感染性休克的定义

2005年国际脓毒症专家共识^[1]对儿童感染、全身炎症反应综合征 (SIRS)、脓毒症、严重脓毒症、感染性休克和器官功能障碍等进行了定义。SIRS定义为: 以下4项标准中至少满足2项, 且其中1项必须为体温异常或外周血白细胞计数异常: (1) 核心温度 (肛温、口腔温度) >38.5℃或 <36℃; (2) 心动过速: 平均心率大于同年龄

2 SD, 并除外外部及疼痛刺激、慢性药物的影响, 或不能解释的心率增快持续超过0.5~4 h; 心动过缓: 平均心率小于同年龄第10百分位, 并除外迷走神经刺激、β受体阻断剂、先天性心脏病等影响因素, 或不能解释的心率减慢持续0.5 h; (3) 呼吸: 平均呼吸频率大于同年龄2 SD, 或急性起病需机械通气, 并除外神经肌肉疾病及全身麻醉药物的影响; (4) 外周血白细胞升高或降低 (除外化疗引起的白细胞减少) 或幼稚中性粒细胞比例 >10%。脓毒症定义为由疑诊或确诊感染导致的SIRS。感染性休克定义为脓毒症伴心血管功能不全, 指血压低于同龄儿血压的第5百分位, 或收缩压低于同龄儿正常血压2 SD, 或需要使用血管活性药物 [如多巴胺 >5 μg/(kg·min) 或任何剂量的多巴酚丁胺或肾上腺素] 维持正常血压, 或具有以下任意2条: (1) 不能解释的代谢性酸中毒: BE >5.0 mEq/L; (2) 血清乳酸升高, 大于正常上限的2倍; (3) 少尿: 尿量 <0.5 mL/(kg·h); (4) 毛细血管充盈时间 (CRT) 延长: >5 s; (5) 中心体温和周围体温相差3℃以上。对新生儿的心率、呼吸频率、外周血白细胞计数、收缩压的第5百分位水平或第95百分位水平进行了定义 (表1)。同时建议将上述定义扩展到足月新生儿。

表1 足月新生儿心率、呼吸、血压及外周血白细胞计数的 P_5 或 P_{95} 水平定义

年龄组	心率 (次/min)		呼吸频率 (P_{95}) (次/min)	白细胞计数 (P_{95} 或 P_5) ($\times 10^9/L$)	收缩压 (P_5) (mm Hg)
	心动过速 (P_{95})	心动过缓 (P_5)			
0~1周	>180	<100	>50	>34	<65
1周~1个月	>180	<100	>40	>19.5 或 <5	<75

注: P_5 指第5百分位; P_{95} 指第95百分位。

[收稿日期] 2016-11-02; [接受日期] 2016-12-08
[作者简介] 曹云, 女, 博士, 主任医师。

但是,新生儿出生时可受到围分晚期多种因素的影响,外周血白细胞计数变异程度大,且胎龄、出生后日龄也可影响各种生理指标,上述专家共识仍然不能准确定义新生儿脓毒症。另外,早产儿发生感染时很少出现体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ 的发热,且不同胎龄的早产儿各种生理指标的参考值也尚未完全确定。因此相关学者提出急需对新生儿脓毒症的诊断定义进行进一步研究,以指导临床诊治及进行相关研究^[2-3]。此外,最近发表的第三版国际共识已对成年人脓毒症及脓毒性休克进行了重新定义^[4],将有助于对病例的准确定义及开展相关研究。

2 流行病学

有研究显示,在入住NICU的新生儿中,感染性休克发生率为1.3%,其中早产儿病死率高,超低出生体重早产儿病死率最高,达71%^[5]。虽然单纯疱疹病毒和肠道病毒也可引起新生儿感染性休克甚至死亡,但细菌仍然是引起新生儿感染最常见的病原。在发生新生儿感染性休克的病例中,革兰阴性菌感染占38%,其导致的死亡占脓毒症死亡病例的62.5%^[5]。革兰阴性菌感染在新生儿常导致暴发性感染性休克(起病48h内死亡)。引起新生儿脓毒症的革兰阳性菌主要是B族链球菌和凝固酶阴性的葡萄球菌,其中B族链球菌感染可导致休克甚至死亡,但凝固酶阴性的葡萄球菌感染较轻,几乎不引起感染性休克^[6]。真菌(主要是白色念珠菌)也可引起新生儿严重感染,导致感染性休克,但主要见于超低出生体重早产儿。

3 发病机制及病理生理

感染性休克是由病原微生物及其释放的内毒素和外毒素刺激单核吞噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、内皮细胞等,生成并激活各种内源性炎症介质,作用于心血管和血液中各种细胞成分,引起微循环障碍,导致休克。根据血流动力学改变,将感染性休克分为高动力型休克和低动力型休克。高动力型休克(暖休克)特点为外周阻力低,心输出量增加,临床表现皮肤红色、温热、少尿,血压下降,乳酸酸中毒。低动力型休克(冷休克)

特点为外周阻力高,心输出量减少,血压下降。临床表现皮肤苍白、四肢冷、少尿、血压下降及乳酸酸中毒。

感染性休克时,心输出量减少和微循环衰竭,有时伴微血栓形成或弥散性血管内凝血,可导致肾、肝、肠道、中枢神经系统等器官系统灌注障碍。此外,临床上大多数感染性休克属于内毒素休克,内毒素通过影响微循环血流灌注而使细胞代谢发生障碍,并可直接损伤细胞,引起线粒体肿胀,抑制氧化过程,导致细胞代谢和功能障碍。研究显示:线粒体功能障碍导致氧利用减少是脓毒症导致器官功能衰竭的重要机制,而非仅仅是组织供氧减少,可以仅存在线粒体功能障碍引起氧利用减少,也可同时发生组织供氧减少伴线粒体功能障碍引起氧利用减少^[7]。

与儿童和成人相比,新生儿(尤其是早产儿)脓毒症的血流动力学表现复杂且多变。新生儿感染性休克时血流动力学复杂且多变^[8],这主要与新生儿特点有关。首先,多种因素使新生儿呈现出发育中血流动力学特点,包括心血管系统发育未成熟,尤其是早产儿,心肌细胞结构和功能均未成熟,每搏输出量和心肌收缩力代偿增加的能力有限;出生时胎儿到新生儿期的循环过渡,动脉导管未闭和卵圆孔开放,感染时酸中毒、缺氧引起肺血管收缩,循环阻力升高,导致持续肺动脉高压,新生儿感染性休克伴持续肺动脉高压时,右室后负荷增加,可发生右室功能不全;其次,在成人及儿童中应用的有创血流动力学监测方法不适用于新生儿,因此不能进行准确监测;再次,新生儿血压不能很好地反映体循环血流灌注状态,尚不明确“正常”血压和足够的体循环血流之间的关系。此外,尽管有时新生儿脓毒症可同时伴发心肌损害和心功能不全,但新生儿不存在经常在成人感染性休克时已经存在的冠状动脉疾病或其他慢性心脏疾病。

成人感染性休克的特点为体循环血管阻力降低,心脏指数升高,呈高动力状态,表现为暖休克。儿童感染性休克特点最常见为体循环阻力升高,心输出量降低,为低动力状态,表现为冷休克。新生儿感染性休克的血流动力学与成人和儿童有明显差异,新生儿发生感染性休克时,外周血管调节功能异常,伴或不伴心肌功能障碍是导

致低血压的主要机制，可表现为心率增快、循环灌注差、血压“正常”（高外周血管阻力状态），或低血压伴循环灌注良好（暖休克，血管舒张），或循环灌注不足（冷休克，血管收缩）。

有关早产儿（尤其是极低和超低出生体重早产儿）感染性休克的研究极少，更多的研究是关注这些患儿的低血压。正常情况下，在出生后24h内的过渡期，从低阻力的胎盘循环过渡到出生后高阻力的体循环，可出现心输出量降低和低血压。

4 诊断及指标评价

早期识别感染性休克对降低患儿病死率有重要作用。在儿童进行的研究显示：出现低血压和

CRT 延长时，患儿已进入感染性休克失代偿期，病死率明显升高^[9]。

美国危重病学会（ACCM）在2007年更新的关于足月儿感染性休克的诊断指南中强调，应在患儿发生低血压之前通过临床表现对感染性休克进行早期识别，包括体温高或低体温、意识状况改变、外周血管阻力变化引起 CRT>2 s 等。新生儿发生感染性疾病，在有下列情况时应注意感染性休克的发生：心率增快、呼吸窘迫、喂养困难、肌张力差、皮肤颜色差。呼吸增快可为组织灌注不良的表现，尤其母亲存在绒毛膜羊膜炎或胎膜早破时间长，应考虑新生儿发生早发型感染。表2为根据国际脓毒症专家共识及早产儿特点提出的对足月儿及早产儿心血管功能障碍的定义^[1,10]。

表2 新生儿心血管功能障碍

足月儿	早产儿
在1h内静脉给予等渗液体扩容>40 mL/kg，仍然存在： ● 血压降低（低血压）：血压低于该年龄第5百分位数或收缩压低于该年龄正常值2个标准差 ● 或需要血管活性药物维持血压在正常范围[多巴胺>5 μg/(kg·min)或任何剂量的多巴酚丁胺、肾上腺素或去甲肾上腺素] ● 或下面任何两种情况： —不能解释的代谢性酸中毒：碱缺失>5.0 mEq/L —动脉血乳酸升高：>正常值上限的2倍 —少尿：尿量<0.5 mL/(kg·h) —毛细血管充盈时间延长：>5 s —核心体温和外周体温差>3℃	在1h内静脉给予等渗液体扩容>40 mL/kg（胎龄<32周早产儿>10 mL/kg）仍然存在： ● 血压降低（低血压）：血压低于该年龄第5百分位数或收缩压低于该年龄正常值2个标准差或 MAP<30 mm Hg；且伴毛细血管充盈时间延长（>4 s） ● 或需要血管活性药物维持血压在正常范围[多巴胺>5 μg/(kg·min)或任何剂量的多巴酚丁胺或肾上腺素]。 ● 或下面任何两种情况： —不能解释的代谢性酸中毒：碱缺失>5.0 mEq/L —动脉血乳酸升高：>正常值上限的2倍 —少尿：尿量<0.5 mL/(kg·h) —毛细血管充盈时间延长：>4 s

此外，在发生早发型新生儿感染时，应与导管依赖的复杂先天性心脏病导致的心源性休克和某些遗传代谢病相鉴别。新生儿感染性休克通常伴肺血管阻力升高，肺动脉压力升高，右室功能衰竭，心房和导管水平血流发生右向左分流，导致青紫。

对发生感染性休克的新生儿应进行全面评估，以指导临床诊治，评价指标包括临床、血流动力学和组织氧合状态。临床指标主要是心血管功能不全及组织器官灌注不良的表现，如心率增快、脉搏细数、CRT 延长，意识改变、呼吸改变、尿量减少、四肢冷、皮肤花纹等。血流动力学指标包括心率、中心静脉压（CVP）、平均动脉压（MAP）、心输出量（CO）、上腔静脉血流（SVC）及体循环阻力（SVR）等。由于血压不能反映 CO，因此

需要使用超声心动图评价血流动力学，维持正常 CO 和 SVC 作为治疗目标。

早产儿脑血流变化与神经损伤及发育有重要关系，但血压与体循环血流的关系尚未完全明确。研究显示，在极低出生体重早产儿，MAP <30 mm Hg 与神经不良预后及存活有关，在超低出生体重早产儿被认为是 MAP 低限^[11]。SVC 可反映脑血流，研究显示 SVC>40 mL/(kg·min) 与良好的神经发育结局相关^[12]。

近年来随着功能超声心动图的应用，研究显示早产儿脓毒症时血流动力学特点更加复杂多变。有研究显示：早产儿发生脓毒症时，呈现相对较高的左室心输出量和右室心输出量，低血管阻力状态；在疾病变化过程中，如果左室心输出量和右室心输出量下降>50%与死亡有关^[13]，提示在

严重感染患儿应用心功能评价可能有助于预测预后。另外,早产儿发生脓毒症时血流动力学变化的个体差异较大,进行个体化动态监测评估有助于指导临床治疗,尤其在感染性休克,低血压对液体复苏和多巴胺治疗效果不明显时。另一项在早产儿感染性休克进行功能超声研究的结果显示:早产儿发生感染性休克时,血管调节功能障碍是最重要的病理生理机制,左室输出量增加^[14]。

乳酸和中心静脉氧饱和度($ScvO_2$)可反映氧输送与氧消耗,在感染性休克早期由于末梢循环障碍,血流缓慢,较正常情况下组织细胞从血红蛋白可摄取更多氧,导致 $ScvO_2$ 降低($<70\%$);但是在感染性休克进展到发生组织氧利用障碍时, $ScvO_2$ 可正常甚至升高。此外,在新生儿存在动脉导管未闭出现左向右分流时所测 $ScvO_2$ 不准确。 $ScvO_2$ 值应与其他血流动力学指标联合应用。

5 治疗

由于新生儿存在特殊的解剖、生理特点,以及存在出生时循环系统从胎儿到新生儿过渡等特点,因此新生儿在发生脓毒症时血流动力学变化复杂多变。随着功能超声心动图在新生儿中的应用,可对心脏功能及血流动力学进行全面评价,明确脓毒症及感染性休克时心血管系统的变化,指导和优化临床决策。

新生儿感染性休克的治疗存在需要特殊考虑的方面,首先,在动脉导管未闭的早产儿中,采用积极的液体支持治疗低血压可能导致液体超负荷,出现肺水肿或心力衰竭。其次,在有严重持续性肺动脉高压的足月儿中,采用积极的容量支持和血管活性药物治疗可提高体循环压力,有助于维持正常血压以减少右向左分流。另外,新生儿脓毒症和坏死性小肠结肠炎引起SIRS,并导致细胞因子的释放和血管舒张以及毛细血管渗出相关的内皮功能的改变,导致低外周血管阻力和第三间隙液体增加,有效循环血容量不足。同时,新生儿严重感染时可能很快进展为冷休克或开始就表现为冷休克,这种情况主要发生在严重感染时,此时循环系统血管收缩,将血液重新分配至心脏等重要器官,以应对即将出现的循环衰竭。

此外,由于早产儿发育极不成熟,早产儿感染性休克时需要评价是否存在暂时性甲状腺、甲状旁腺及肾上腺皮质功能不足。

有关足月儿感染性休克的治疗ACCM已有指南,并在2009年更新发表^[15]。更新后的指南仍然强调:(1)第一小时液体复苏和使用血管活性药物,目标为达到阈值心率,正常血压, $CRT < 2\text{ s}$;(2)血流动力学支持,目标为维持 $ScvO_2 > 70\%$,心脏指数(CI) $3.3\text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$;可以经外周静脉使用血管活性药物。早产儿因各器官功能尚未成熟,发生感染性休克时血流动力学变化与足月儿有差异,因此治疗目前尚无共识。有专家根据足月儿和早产儿特点,提出了新生儿感染性休克治疗的建议(图1~2)^[16]。

5.1 初步复苏治疗

与很多新生儿急症的救治原则相似,发生感染性休克需要维持呼吸道通畅、呼吸支持、循环支持。新生儿发生严重感染时常出现呼吸暂停或呼吸窘迫,因此呼吸支持尤其重要。进行正确的呼吸支持后,应即刻对循环系统进行评估,同时建立静脉通路,使用抗生素、扩容及血管活性药物。

5.2 治疗终点

治疗后需对患儿进行密切监测评估,决定下一步的治疗方案,以维持正常的心率、血压和循环。

器官灌注指标:虽然动脉血压不能准确反映体循环血流量,但监测血压、CRT、尿量可间接反映器官血流灌注情况。在足月儿,治疗的终点为: $CRT < 2\text{ s}$,脉搏正常,四肢温暖,尿量 $> 1\text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,意识恢复正常,血压正常,血糖、血钙正常,置管前后氧饱和度 $< 5\%$,乳酸、阴离子间隙正常,凝血功能显示国际标准化比值(INR)正常,混合静脉血氧饱和度 $> 70\%$,动脉血氧饱和度 95% , $SVC > 40\text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, $CI > 3.3\text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$,超声心动图检查无右向左分流、三尖瓣反流、右室功能衰竭^[17],液体超负荷 $< 10\%$ 。

早产儿治疗终点未确定,可参考足月儿。但在极早产儿发生感染性休克时很难确定治疗终点,因为使用MAP、尿量、CRT不能准确反映体循环灌注情况,尤其在出生后72h内^[18],且因体内胎儿血红蛋白含量高, $ScvO_2$ 意义不大。

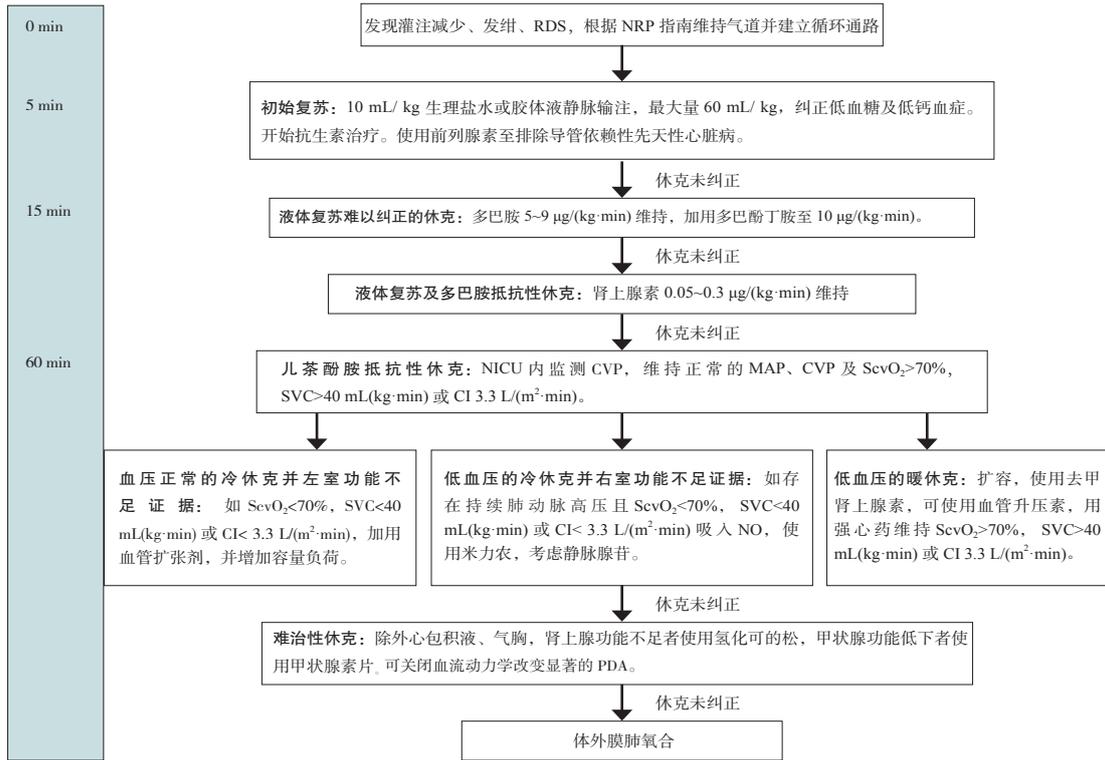


图 1 足月儿感染性休克的治疗

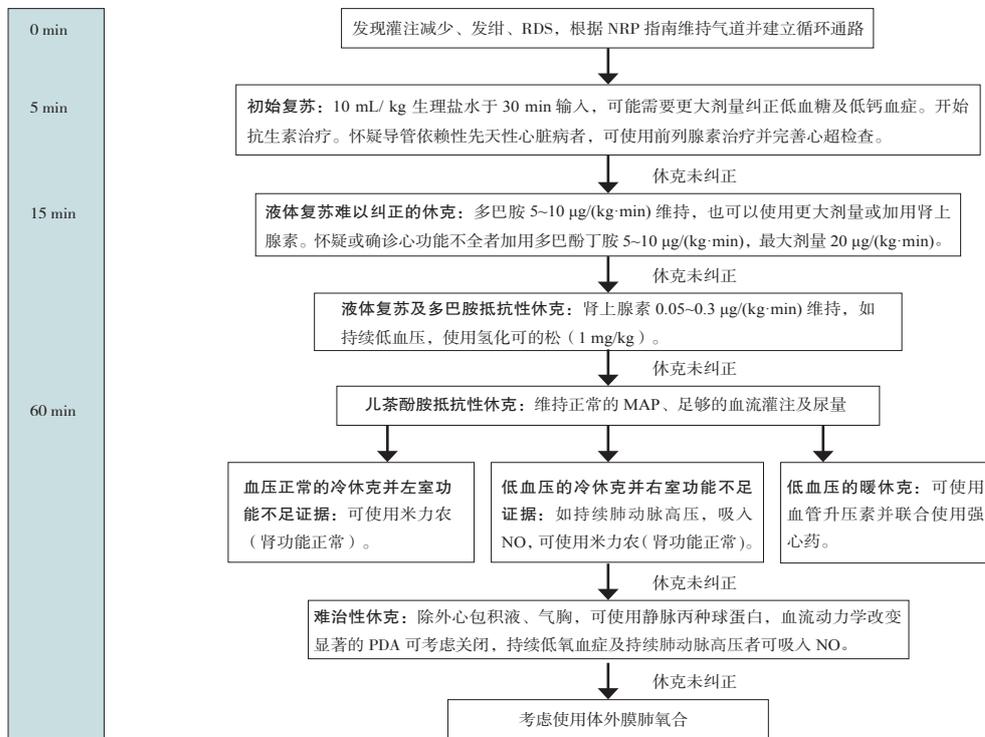


图 2 早产儿感染性休克的治疗

5.3 评价指标

治疗中需要监测的指标包括动脉 pH、氧饱和度、连续 ECG 监护、体温、置管前后氧饱和度、有创动脉血压、尿量、血糖、血钙、CVP、CI、SVC、凝血功能、阴离子间隙、乳酸。

使用超声心动图检查评估心功能及血流动力学改变有助于判断患儿的容量状态及对血管活性药物的治疗反应^[19]，且可监测 SVC。SVC 可反映脑血流，应维持 $SVC > 40 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。SVC 持续降低与早产儿神经发育不良结局有关。研究显示：在极低出生体重早产儿出生后第一天， $CRT > 4 \text{ s}$ 联合乳酸 $> 4 \text{ mmol/L}$ 预测 SVC 降低的特异度达 97%^[20]。

近红外线光谱分析仪 (NIRS) 可无创监测器官血流灌注状态，联合使用超声心动图，并监测 MAP、 SaO_2 、尿量、CRT、组织灌注指标、pH 值、混合静脉氧饱和度、乳酸、BE 等可评价感染性休克的严重程度及对治疗的反应。

5.4 液体管理

感染性休克时由于毛细血管通透性增加引起液体丢失和低血容量，应根据临床评估进行合理的液体管理，选择晶体液进行液体复苏。如血红蛋白 $< 12 \text{ g/dL}$ 可输注红细胞。如液体负荷超过 10% 或常规治疗不能维持液体平衡时，可使用利尿剂或连续性肾脏替代治疗 (CRRT)。使用 10% 的葡萄糖维持血糖正常，必要时使用胰岛素。

5.5 低血压治疗及血管活性药物的应用

足月儿的低血压治疗可参考足月儿感染性休克指南^[15]，但早产儿由于其特殊的生理特点及容易发生并发症，应进行个体化评估及治疗。早产儿刚出生时，血压不能反映体循环血流，且无公认的正常血压。在治疗新生儿低血压伴或不伴休克时，首选使用晶体液扩容，在足月儿或较大的早产儿，总量可使用 $20\sim 40 \text{ mL}/\text{kg}$ ，必要时可增加，最大量不超过 $60 \text{ mL}/\text{kg}$ 。早产儿与足月儿不同，缺乏证据支持可早期使用积极的液体复苏，积极的液体复苏可增加早产儿发生颅内出血的风险。早产儿发生低血压，液体治疗推荐 $10\sim 20 \text{ mL}/\text{kg}$ ，在 $30\sim 60 \text{ min}$ 内输入，如果未见好转，考虑使用血管活性药物。

新生儿首选血管活性药物仍然是多巴胺，但需要注意其对肺血管阻力的作用，开始剂量为 $5\sim 10 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ，可联合使用多巴酚丁胺

$[5\sim 10 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]$ ，1 h 后如休克未纠正，可使用肾上腺素 $[0.05\sim 0.3 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]$ 。多巴胺升高血压较明显，但新生儿血压与体循环血流量相关性差。多巴酚丁胺增加体循环血流量的作用更明显，在心肌功能受损的患儿，使用多巴酚丁胺具有正性肌力和扩血管作用，但需要注意，高剂量多巴酚丁胺可增加心肌氧耗，且使心率增快，严重时可使心输出量减少，降低剂量可缓解。尽管多巴胺及多巴酚丁胺仍然是新生儿低血压最常使用的药物，但随着对新生儿低血压及感染性休克血流动力学变化的深入认识，这些药物的使用有下降趋势^[21]。

新生儿低血压对扩容及多巴胺治疗无效时，可考虑增加其他药物，如糖皮质激素、正性肌力药物、扩血管药物。有研究显示，在使用常规治疗（液体复苏、多巴胺或多巴酚丁胺）后的难治性休克患儿使用去甲肾上腺素可升高血压、降低乳酸水平^[22]。也有研究显示，在极低出生体重早产儿，使用小剂量肾上腺素在升高血压、提高脑血流、增加氧输送等方面与小到中剂量的多巴胺效果相似^[23]，且不良反应（如高血糖、乳酸升高等）较少^[24]。

在新生儿发生感染性休克早期，血氢化可的松水平明显升高，但在极早产儿，因肾上腺皮质功能尚未成熟，容易发生相对肾上腺皮质功能不全，导致血流动力学不稳定及低血压。在临床上，氢化可的松常用于液体复苏和使用多巴胺后效果不佳的患儿，为第三线药物，除具有抗炎作用外，氢化可的松可增加机体对内源性或外源性儿茶酚胺的敏感性，提高心肌收缩力、每搏输出量、有效循环血容量、体循环阻力，增加尿量。在新生儿，其可升高血压、降低心率，减少血管活性药物使用^[25]。最近研究发现，足月儿感染性休克时，血清皮质醇前体脱氧表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 水平明显升高，提示皮质醇合成障碍^[26]，可使用氢化可的松治疗。使用前检测血清皮质醇水平。

在新生儿很少使用血管扩张药物，Ⅲ型磷酸二酯酶抑制剂 (PDEIs) 如米力农具有增加心肌收缩力和降低体循环阻力的作用，用于 CO 降低而 SVR 升高时，这常见于对液体复苏无效、多巴胺抵抗的患儿。PDEIs 的作用非受体介导，因此不因受体下调或反应性降低而影响效果，但米力农使

用时需要注意肾功能是否正常(经过肾脏清除),且在使用时注意评估体循环容量,常需要扩容。注意监测血压,如果下降,可使用生理盐水扩容。在心输出量降低,左室功能差但血压正常的患儿,在使用肾上腺素[0.05~0.3 μg/(kg·min)]时加用米力农可有效,但需要密切监测不良反应,需要注意在维持体循环容量的基础上使用这类药物,因可扩张体循环血管,而降低体循环压力。

足月儿存在持续肺动脉高压时,可使用一氧化氮吸入治疗(20 ppm)。对足月儿难治性休克,如表现高输出量,低血压,在维持ScvO₂>70%时可考虑使用去甲肾上腺素。

己酮可可碱具有血管扩张和抗炎作用,有研究显示了其治疗新生儿脓毒症及感染性休克中的作用及安全性^[27],但尚需要开展大样本的相关研究,进一步明确其疗效及安全性。

经上述治疗无好转的难治性休克,如CO足够,在进行心脏功能及血流动力学监测下,可使用血管加压素。

在使用血管活性药物时需要注意,感染性休克时血流动力学是在发生变化的,因此药物的选择及剂量应根据临床、实验室和超声心动图评估的结果进行相应调整,以维持组织器官的灌注。另外需要注意的是,不同的血管活性药物的特点不同,如血管加压药和血管扩张药物对体循环和肺血管阻力产生作用,而正性肌力药物的主要作用是增强心肌收缩力,提高心输出量。此外,这些药物的作用决定于其药代动力学和患儿对药物的反应。在感染性休克患儿,肝脏和肾脏功能均可能受损害,此时药物代谢发生改变,药物血液浓度常超过预期。因此可从推荐的起始剂量开始使用,根据患儿反应进行调整。

目前临床上多巴胺仍然是最常应用的治疗新生儿低血压的血管活性药物^[21,28],但仍然是根据临床常规评估指标指导治疗,未充分考虑早产儿未成熟的特点、疾病发展过程中血流动力学变化的特点及不同血管活性药物的作用特点^[29]。在感染性休克发生发展过程中,心脏超声可动态监测血流动力学变化,对患儿进行个体化评估,提供客观的血流动力学证据,指导临床决策及合理使用血管活性药物,提高救治成功率^[30]。在对儿茶酚胺治疗无反应的感染性休克,建议使用超声心动

图全面评价心脏功能和血流动力学以指导临床合理治疗。

5.6 支持治疗

在危重新生儿应积极进行呼吸支持,维持接近正常的pH和氧饱和度,不考虑允许性高碳酸血症和低氧饱和度目标值,因正常的pH和血氧含量可提高心肌收缩力和组织氧供,从而降低发生MODS和持续肺动脉高压的风险,部分患儿因持续肺动脉高压需要一氧化氮吸入。如经上述积极治疗,患儿仍无好转,在无体外膜肺氧合(ECMO)禁忌证时,给予ECMO治疗。发达国家使用ECMO治疗新生儿难治性感染性休克已有多年的经验,存活率达到80%~84%^[31]。国内近年来在这一领域有突破,复旦大学附属儿科医院于2015年在中国大陆首次成功应用ECMO治疗新生儿早发型B族链球菌脓毒症^[32]。

临床中处理难治性休克时需要考虑以下问题:是否同时存在其他需要治疗的重要问题,如心包积液、气胸、活动性出血、肾上腺皮质功能不全、遗传代谢病、复杂先天性心脏病、分流量大的PDA。当排除上述因素,可使用ECMO治疗足月儿难治性休克。国际上目前使用ECMO治疗新生儿感染性休克存活率为80%。大多数医疗中心使用ECMO治疗新生儿难治性休克的指征为:经常规积极治疗,PaO₂<40 mm Hg。当使用V-V ECMO转流时,持续低血压和/或休克可使用多巴胺/多巴酚丁胺或肾上腺素治疗。当使用V-A ECMO转流时,大多数情况可不使用血管活性药物。在使用利尿剂后,仍然少尿,液体负荷超过10%时,需要联合使用ECMO和CRRT治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(1): 2-8.
- [2] Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(6): 523-528.
- [3] Wynn JL. Defining neonatal sepsis[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2016, 28(2): 135-140.
- [4] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.

- [5] Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, et al. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2008, 9(2): 186-191.
- [6] Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(7): 635-639.
- [7] Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(1): 291-304.
- [8] Luce WA, Hoffman TM, Bauer JA. Bench-to bedside review: Developmental influences on the mechanisms, treatment and outcomes of cardiovascular dysfunction in neonatal versus adult sepsis[J]. *Crit Care*, 2007, 11(5): 228.
- [9] Carcillo JA, Kuch BA, Han YY. Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(2): 500-508.
- [10] Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates[J]. *Clin Perinatol*, 2010, 37(2): 439-447.
- [11] Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(6): 1591-1596.
- [12] Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow[J]. *J Pediatr*, 2002, 140(2): 183-191.
- [13] de Waal K, Evans N. Hemodynamics in preterm infants with late-onset sepsis[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(6): 918-922.
- [14] Saini SS, Kumar P, Kumar RM. Hemodynamic changes in preterm neonates with septic shock: a prospective observational study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(5): 443-450.
- [15] Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2): 666-688.
- [16] Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates[J]. *Clin Perinatol*, 2010, 37(2): 439-447.
- [17] Giliberti P, Giordano L, Chello G, et al. The scenarios of shock in newborn infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(Suppl 3): 27-29.
- [18] Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2009, 94(4): F241-F244.
- [19] Kluckow M, Seri I, Evans N. Echocardiography and the neonatologist[J]. *Pediatr Cardiol*, 2008, 29(6): 1043-1047.
- [20] Miletin J, Pickova K, Dempsey EM. Bedside detection of low systemic flow in the very low birth weight infant on day 1 of life[J]. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(7): 809-813.
- [21] Rios DR, Moffett BS, Kaiser JR. Trends in pharmacotherapy for neonatal hypotension[J]. *J Pediatr*, 2014, 165(4): 697-701.
- [22] Tourneux P, Rakza T, Abazine A, et al. Noradrenaline for management of septic shock refractory to fluid loading and dopamine or dobutamine in full-term newborn infants[J]. *Acta Paediatr*, 2008, 97(2): 177-180.
- [23] Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, et al. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(6): 1501-512.
- [24] Valverde E, Pellicer A, Madero R, et al. Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(6): e1213- e1222.
- [25] Noori S, Friedlich P, Wong P, et al. Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(4): 1456-1466.
- [26] Khashana A, Ojaniemi M, Leskinen M, et al. Term neonates with infection and shock display high cortisol precursors despite low levels of normal cortisol[J]. *Acta Paediatr*, 2016, 105(2): 154-158.
- [27] Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (3): CD004205.
- [28] Burns ML, Stensvold HJ, Risnes K. Inotropic therapy in newborns: a population-based national registry study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(10): 948-956.
- [29] Cao Y, Dong Y, Sun B. Missing message of clinical pharmacological survey on inotropic drug use in neonatal intensive care[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(10): 1004-1006.
- [30] Noori S, Seri I. Evidence-based versus pathophysiology-based approach to diagnosis and treatment of neonatal cardiovascular compromise[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2015, 20(4): 238-245.
- [31] Gray BW, Haft JW, Hirsch JC, et al. Extracorporeal life support: experience with 2,000 patients[J]. *ASAIO J*, 2015, 61(1): 2-7.
- [32] 周建国, 陆国平, 陈超, 等. 体外膜肺氧合成功救治新生儿B族溶血性链球菌感染致心肺功能衰竭一例[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(7): 551-553.

(本文编辑: 邓芳明)